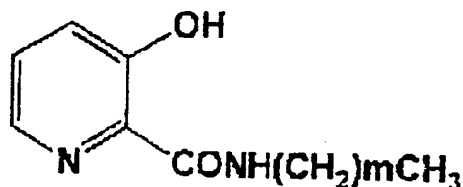


Patent Abstracts of Japan

B.C.

PUBLICATION NUMBER : 11228542
 PUBLICATION DATE : 24-08-99

APPLICATION DATE : 10-02-98
 APPLICATION NUMBER : 10028947



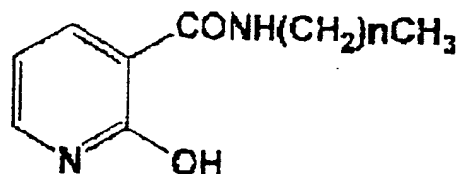
I

APPLICANT : MEIJI SEIKA KAISHA LTD;

INVENTOR : IINUMA KATSUHARU;

INT.CL. : C07D213/81 A01N 43/40 A61K 31/44
 C07D213/82

TITLE : NEW ANTIFUNGAL AGENT



II

ABSTRACT : PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a new compound having both high antifungal effect and safety, and useful as e.g. an agrochemical.

SOLUTION: This new compound is shown by formula I ((m) is 0-17), pref. a compound of formula I ((n) is 0-17), e.g. N-butyl-3-hydroxypicolinic acid amide. It is preferable that this new compound is obtained, for example, by forming a mixed acid anhydride between (A) a dehydrocondensation reagent such as phosphorus trichloride or phosphorus oxychloride and (B) a carboxylic acid such as 3-hydroxypicolinic acid or 2-hydroxynicotinic acid to raise the reactivity of the system followed by reaction of the mixed acid anhydride with (C) a straight-chain alkylamine in an inert solvent such as tetrahydrofuran at -50 to 50°C.

COPYRIGHT: (C)1999,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-228542

(43) 公開日 平成11年(1999) 8月24日

(51) Int.Cl.⁵

識別記号

F I

C 0 7 D 213/81

C 0 7 D 213/81

A 0 1 N 43/40

1 0 1

A 0 1 N 43/40

1 0 1 E

A 6 1 K 31/44

A D Z

A 6 1 K 31/44

A D Z

C 0 7 D 213/82

C 0 7 D 213/82

審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平10-28947

(22) 出願日 平成10年(1998) 2月10日

(71) 出願人 000006091

明治製菓株式会社

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番16号

(72) 発明者 谷口 誠

大阪府大阪市住吉区杉本 3 丁目 3 番138号

大阪市立大学 理学部内

(72) 発明者 今村 圭一

神奈川県横浜市港北区師岡町760 明治製

菓株式会社薬品総合研究所内

(72) 発明者 阪中 治

神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式

会社薬品技術研究所内

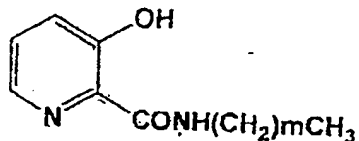
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 新規抗真菌剤

(57) 【要約】 (修正有)

【課題】 新規な抗真菌剤を提供する。

【解決手段】 3-ヒドロキシピコリン酸または2-ヒドロキシニコチン酸と直鎖アルキルアミンとの脱水縮合により得られた新規な抗真菌性3-ヒドロキシピコリン酸アミド誘導体(式1)および2-ヒドロキシニコチン酸アミド誘導体を提供する。



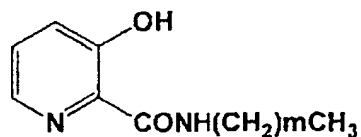
式 (1)

(式中、m=0~17の整数を示す。)

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式(1)：

【化1】

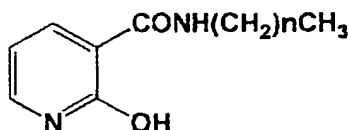


一般式(1)

(式中、 $m=0\sim 17$ の整数を示す。)で表される化合物。

【請求項2】一般式(2)：

【化2】



一般式(2)

(式中、 $n=0\sim 17$ の整数を示す。)で表される化合物。

【請求項3】請求項1または請求項2記載の化合物のうち少なくとも1つを有効成分とすることを特徴とする抗真菌剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は3-ヒドロキシピコリン酸(化合物記号3-HP)と直鎖アルキルアミンから合成される3-ヒドロキシピコリン酸アミド誘導体、2-ヒドロキシニコチン酸(化合物記号2-HN)と直鎖アルキルアミンから合成される2-ヒドロキシニコチン酸アミド誘導体、ならびにそれらのうち少なくとも1つを有効成分とする抗真菌剤に関する。

【0002】

【従来の技術】酵母および糸状菌は真核生物であり、原核生物である細菌に対して真菌と称されている。ある種の真菌はヒトや動物に対して病原性を示し、真菌感染症の起因菌とされている。これら真菌の病原性は概ね弱いものであるが、抵抗力の低下した状態の患者には、重篤な症状を来すことがある。真菌による種々の病気はヒトや動物の健康に甚大な影響を与えているため、それらの治療に有用な新規薬剤の開発が期待されている。

【0003】また、ある種の真菌(カビ)は植物病原菌として知られており、農業に甚大な被害を与えている。また、最近の住宅事情を反映した結露等による住宅への糸状菌の進入は、ヒトにアレルギー等の種々の症状をもたらし、ヒトや動物の健康に悪影響をおよぼしている。これらの有効な対策として、新規防カビ剤の開発ならびに植物病防御の面から新たな農園芸用防カビ剤の開発が期待されている。

【0004】ある種のサリチル酸アミド誘導体は抗真菌活性を有することが知られている。例えば特開平9-268169号、PCT/WO97/08135号等には真菌性植物病防除剤、殺虫剤としての用途が開示されている。しかしながら、農薬としての有効性と安全性については実用上必ずしも充分とは言えない。したがって、さらに高い有効性かつ安全性を有する薬剤の開発が大きな課題となっている。

【0005】一方、ある種のピコリン酸アミド誘導体は特開平7-242635号等が開示されているが、抗真菌性化合物としての用途は開示されていない。

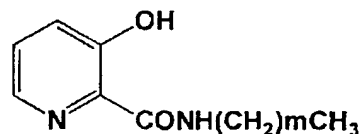
【0006】

【発明が解決しようとする課題】高い抗真菌性と安全性を有する化合物を得ることが、本発明の解決すべき課題である。

【0007】

【課題を解決するための手段】一般式(1)：

【化3】

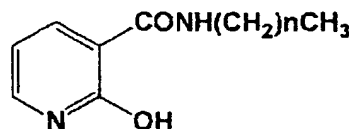


一般式(1)

(式中、 $m=0\sim 17$ の整数を示す。)で表される化合物。

一般式(2)：

【化4】



一般式(2)

(式中、 $n=0\sim 17$ の整数を示す。)で表される化合物。本発明者らは、この課題を解決するために鋭意研究を重ねた結果、式(1)および式(2)で表される化合物に優れた抗真菌活性を有し、非常に低い毒性を示すことを見出した。すなわち、本発明はこれらのうちの少なくとも1つを有効成分とする抗真菌剤に関するものである。

【0008】

【発明の実施の形態】3-ヒドロキシピコリン酸、2-ヒドロキシニコチン酸および直鎖アルキルアミンはいずれも工業薬品または試薬として市販されており、安価かつ容易に入手が可能であるが、それら自身は特記すべき生理活性、特に本発明の課題である抗真菌活性は有していない。

【0009】本発明の化合物は上記のごとく入手容易な

3-ヒドロキシピコリン酸または2-ヒドロキシニコチン酸と直鎖アルキルアミンとの有機化学的合成反応により1工程で得られる。

【0010】合成法としては、カルボン酸とアミンから脱水縮合してカルボン酸アミド化合物を合成する一般的方法のほとんどすべてを適用することが出来る。

【0011】例えば、脱水縮合試薬として三塩化リン、オキシ塩化リン、五塩化リン、クロロ炭酸エステル等とカルボン酸（本発明の場合は3-ヒドロキシピコリン酸または2-ヒドロキシニコチン酸）との混合酸無水物を形成させて反応性を高めた後、アミンと反応させカルボン酸アミド化合物を合成する方法。

【0012】ならびにカルボン酸とアミンとの共存下、ジシクロヘキシルカルボジイミドや1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩、2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1, 2-ジヒドロキノリン等の脱水縮合試薬を反応させカルボン酸アミド化合物を合成する方法。

【0013】ならびに1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシ琥珀酸イミド等とカルボン酸とをジシクロヘキシルカルボジイミド等で脱水縮合することにより活性エステル体とし、アミンと反応させカルボン酸アミド化合物を合成する方法等、有用な方法等が挙げられるが、特にこれらに限定されるものではない。

【0014】このような縮合反応に使用する不活性溶媒としては、例えばテトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、クロロホルム等のハロゲン系溶媒；アセトン、2-ブタノン等のケトン類；酢酸エチル、酢酸ブチル等のエステル系溶媒の他、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等が代表的な例として挙げられる。

【0015】反応に使用する試薬量としては、3-ヒドロキシピコリン酸または2-ヒドロキシニコチン酸に対してアルキルアミンを1倍モルまたは若干の過剰量用いるのが好ましい。場合によってはアルキルアミンを2～5倍モル使用する。あるいは逆に、アルキルアミンに対して3-ヒドロキシピコリン酸または2-ヒドロキシニコチン酸を若干の過剰量使用してもよい。

【0016】脱水縮合試薬の使用量は3-ヒドロキシピコリン酸または2-ヒドロキシニコチン酸に対して1倍モルまたは若干の過剰量用いるのが好ましいが、2～5倍モル用いることにより、反応性をさらに向上させることも出来る。

【0017】適正な反応温度範囲は各試薬の量、縮合試薬の種類、溶媒等により異なる。特に限定されるわけではないが、反応が極端に速い場合や遅い場合には-50℃～50℃の範囲で反応温度を設定すればよく、ほとんどの場合0℃～20℃の範囲で充分反応は完結する。

【0018】反応によって得られた目的化合物を含む反

応混合物は通常の操作、すなわち抽出、濃縮、クロマトグラフィー、結晶化等の方法によって精製単離することが出来るが特に制限はない。

【0019】このようにして得られる本発明の化合物である3-ヒドロキシピコリン酸アミド誘導体および2-ヒドロキシニコチン酸アミド誘導体は、これらの合成原料である3-ヒドロキシピコリン酸および2-ヒドロキシニコチン酸が有していない優れた抗真菌活性を持ち、細胞毒性が非常に低いという大きな利点を併せ持つことが見出された。しかも、安価で容易に入手可能な合成原料から1工程の化学反応で簡便に製造出来る。

【0020】このような抗真菌剤としての用途だけでなく、本発明または本発明と他の有効成分を配合することで、人体用および動物用医薬品、植物病治療剤、工業用抗菌剤等の用途へ幅広く展開出来る可能性を有するものである。

【0021】本発明の化合物を真菌感染症治療用の抗真菌剤として使用するには、種々の投与形態に合わせて、本発明化合物を公知の医薬品用担体とを組み合わせる製剤化すれば良い。このような投与形態としては皮下注射、静脈内注射、筋肉内注射、坐薬等による非経口投与あるいは錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤等による経口投与の全身投与の他、軟膏剤、ローション剤、膣坐薬等の局所投与の形態を例示することができる。

【0022】

【実施例】以下に本発明化合物の代表的な製造法の実施例および生物活性評価試験例を具体的に示すが、本発明はこれらによって何ら制限されるものではない。

【0023】実施例1

N-ブチル-3-ヒドロキシピコリン酸アミド（化合物記号3HPC4、一般式(1)におけるm=3）

3-ヒドロキシピコリン酸31mg、ブチルアミン15mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール41mgをクロロホルム2mlに溶解し、-20℃に冷却した後、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド58mgのクロロホルム(1ml)溶液とトリエチルアミノ30mgを加えて室温にて16時間反応した。反応混合物を減圧にて溶媒を留去した後、残渣を塩化メチレンに再溶解し、水洗を4回行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=100:1)にて精製し、標題化合物29mg(73%)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0.95$ (3H, t, $J=7.0$), $1.37-1.47$ (2H, m), $1.52-1.65$ (2H, m), 3.43 (2H, bq, $J=6.9$), 7.26 (1H, dd, $J=1.7$, 8.6 , H-4), 7.30 (1H, dd, $J=4.2$, 8.6 , H-5), 8.01 (1H, bs, CONH), 8.02 (1H, dd, $J=1.7$, 4.2 , H

-6), 12.22 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 195$ (M+H)⁺

【0024】実施例2

N-オクタデシル-3-ヒドロキシピコリン酸アミド (化合物記号3HPC8、一般式(1)におけるm=7)

3-ヒドロキシピコリン酸とオクタデシルアミンから実施例1と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.86$ (3H, t, J=7.0), 1.24-1.66 (12H, m), 3.43 (2H, bq, J=6.9), 7.26 (1H, dd, J=1.8, 8.6, H-4), 7.30 (1H, dd, J=4.2, 8.6, H-5), 8.01 (1H, bs, CONH), 8.02 (1H, dd, J=1.8, 4.2, H-6), 12.23 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 251$ (M+H)⁺

【0025】実施例3

N-ドデシル-3-ヒドロキシピコリン酸アミド (化合物記号3HPC12、一般式(1)におけるm=11)

3-ヒドロキシピコリン酸とドデシルアミン (ラウリルアミン) から実施例1と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.86$ (3H, t, J=7.0), 1.24-1.66 (20H, m), 3.43 (2H, bq, J=6.9), 7.27 (1H, dd, J=1.7, 8.6, H-4), 7.30 (1H, dd, J=4.2, 8.6, H-5), 8.01 (1H, bs, CONH), 8.02 (1H, dd, J=1.7, 4.2, H-6), 12.23 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 307$ (M+H)⁺

【0026】実施例4

N-ドデシル-3-ヒドロキシピコリン酸アミド (化合物記号3HPC16、一般式(1)におけるm=15)

3-ヒドロキシピコリン酸とヘキサデシルアミンから実施例1と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.85$ -1.69 (31H, m), 3.43 (2H, bq, J=6.0), 7.29 (1H, dd, J=1.7, 8.2, H-4), 7.34 (1H, dd, J=3.9, 8.2, H-5), 8.03 (1H, bs, CONH), 8.04 (1H, dd, J=1.7, 3.9, H-6), 12.27 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 363$ (M+H)⁺

【0027】実施例5

N-オクタデシル-3-ヒドロキシピコリン酸アミド (化合物記号3HPC18、一般式(1)におけるm=17)

3-ヒドロキシピコリン酸とオクタデシルアミンから実施例1と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.86$ (3H, t, J=7), 1.20-1.40 (30H, m), 1.64 (2H, m), 3.43 (2H, m), 7.20-7.30 (2H, m, H-4, 5), 8.00 (1H, bs, CONH), 8.03 (1H, m, H-6), 12.25 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 391$ (M+H)⁺

【0028】実施例6

N-ブチル-2-ヒドロキシニコチン酸アミド (化合物記号2HNC4、一般式(2)におけるn=3)

2-ヒドロキシニコチン酸31mg、ブチルアミン15mgおよび1-ヒドロキシベンゾトリアゾール41mgをクロロホルム2mlに溶解し、-20℃に冷却した後、塩酸1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド58mgのクロロホルム(1ml)溶液とトリエチルアミノ30mgを加えて室温にて16時間反応した。反応混合物を減圧にて溶媒を留去した後、残渣を塩化メチレンに再溶解し、水洗を4回行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した後、減圧にて溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール=20:1)にて精製し、標題化合物33mg(83%)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.94$ (3H, t, J=7.3), 1.37-1.46 (2H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 3.45 (2H, bq, J=5.8, 7.1), 6.52 (1H, dd, J=6.4, 7.2, H-5), 7.50 (1H, dd, J=2.2, 6.4, H-4), 8.62 (1H, dd, J=2.2, 7.2, H-6), 9.50 (1H, bs, CONH), 12.47 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 195$ (M+H)⁺

【0029】実施例7

N-オクタデシル-2-ヒドロキシニコチン酸アミド (化合物記号2HNC8、一般式(2)におけるn=7)

2-ヒドロキシニコチン酸とオクタデシルアミンから実施例6と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃): $\delta = 0.86$ (3H, t, J=7.0), 1.25-1.65 (12H, m), 3.43 (2H, bq, J=6.9), 6.51 (1H, dd, J=6.4, 7.2, H-5), 7.49 (1H, dd, J=2.2, 6.4, H-4), 8.62 (1H, dd, J=2.2, 7.2, H-6), 9.49 (1H, bs, CONH), 12.27 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z = 251$ (M+H)⁺

【0030】実施例8

N-ドデシル-2-ヒドロキシニコチン酸アミド (化合物記号2HNC12、一般式(2)におけるn=11)

2-ヒドロキシニコチン酸とドデシルアミン (ラウリルアミン) から実施例6と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0.86$ (3H, t, $J=7.1$), $1.21-1.65$ (20H, m), 3.43 (2H, dt, $J=5.6, 7.1$), 6.51 (1H, dd, $J=6.4, 7.2$, H-5), 7.48 (1H, dd, $J=2.2, 6.4$, H-4), 8.62 (1H, dd, $J=2.2, 7.2$, H-6), 9.48 (1H, bs, CONH), 12.14 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z=307$ ($M+H$)⁺

【0031】実施例9

N-ドデシル-2-ヒドロキシニコチン酸アミド (化合物記号2HNC16、一般式(2)における $n=15$)
2-ヒドロキシニコチン酸とヘキサデシルアミンから実施例6と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): $\delta=0.88-1.68$ (31H, m), 3.46 (2H, bq, $J=6.0$), 6.55 (1H, dd, $J=6.1, 7.1$, H-5), 7.54 (1H, dd, $J=2.2, 6.1$, H-4), 8.65 (1H, dd, $J=2.2, 7.1$, H-6), 9.54 (1H, bs, CONH), 12.61 (1H, s, OH)

TSP-MS: $m/z=363$ ($M+H$)⁺

【0032】実施例10

N-オクタデシル-2-ヒドロキシニコチン酸アミド (化合物記号2HNC18、一般式(2)における $n=17$)

2-ヒドロキシニコチン酸とオクタデシルアミンから実施例6と同様の操作手順により、標題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3SOCD_3): $\delta=0.84$ (3

H, t, $J=7$), $1.20-1.30$ (30H, m), 1.49 (2H, m), 3.23 (2H, m), 6.45 (1H, m, H-5), 7.54 (1H, m, H-4), 8.30 (1H, m, H-6), 9.76 (1H, bs, CONH), 12.45 (1H, s, OH)

EI-MS: $m/z=390$ (M^+)

【0033】生物活性評価試験

試験例1. 最小発育阻止濃度

YPEG (イースト エキストラクト1%、ポリペプトン2%、エタノール3%、グリセロール3%) に寒天2%を加えた培地は、小分けして121℃で15分間滅菌した後、固まらないように55℃の恒温槽で保温した。試験化合物の0.333%エタノール溶液が先に調製した培地の3%になるように培地に添加した。これを500μlづつ分注し試験菌の前培養液を15μlづつ添加した。なお、試験菌は酵母の場合にはモルト培地に24時間培養後、細胞濃度を 1×10^5 cells/mlに調製したものを、糸状菌の場合にはモルト培地に保存用スラントから菌紙または胞子をなるべく多く含むように寒天片(5mm²)を入れ、3時間振とう培養したものをを用いた。植菌を行い、25℃にて24時間培養した後に、コントロール(試験化合物無添加の培地に植菌したもの)と比較し、菌の生育が抑制されている最低濃度を最小発育阻止濃度(Minimum Inhibitory Concentration: MIC、μg/ml)で表示した。

【0034】その試験結果を表1、2に示す。

【0035】

【表1】

表 1 3-ヒドロキシピコリン酸(3HP)アミド誘導体のMIC

(μg/ml)

化合物記号	3HP	3HPC4	3HPC8	3HPC12
テスト菌				
Saccharomyces				
cerevisiae IF0 0342	>100	50	1.56	6.25
Schizosaccharomyces				
pombe IF0 0342	>100	50	0.78	>100
Rhizopus oryzae				
IF0 4766	>100	25	1.56	>100

【0036】

【表2】

表 2 2-ヒドロキシニコチン酸 (2HN) アミド誘導体のMIC ($\mu\text{g}/\text{ml}$)

化合物記号	2HN	2HNC4	2HNC8	2HNC12	2HNC16
テスト菌					
<i>Saccharomyces cerevisiae</i> IFO 0342	>100	3.13	6.25	0.20	1.56
<i>Schizosaccharomyces pombe</i> IFO 0342	>100	3.13	6.25	0.20	>100
<i>Rhizopus oryzae</i> IFO 4766	>100	50	12.5	0.39	>100

【0037】試験例2. 動物の培養細胞に対する細胞毒性試験

試験細胞としてマウス黒色腫B16細胞 (Mouse Melanoma B16、以下B16)、マウス繊維芽3T3細胞 (Mouse Fibroblast 3T3、以下3T3)、マウス白血病P388細胞 (Mouse Leukemia P388、以下P388)、ヒト前骨髄腫HL-60 (Human Promyelocytic Leukemia HL-60、以下HL-60) の4種類を用いた。対数増殖期にあるこれらの細胞を別々に遠心 (1,200rpm、5分) で集め、新しい培地に $1 \times 10^5 \text{ cells/ml}$ になるようにそれぞれの細胞を懸濁した。培地は、B16と3T3にはMEM培地に、P388とHL-60にはRPM1640培地にそれぞれ10% Fetal Bovine

ne Serum (FBS) を加えたものを用いた。上記細胞懸濁液を $100 \mu\text{l}$ ずつ培地に分注し、試験化合物のアセトン溶液が1%になるように培地に加えた。培養は5%二酸化炭素中、37℃の条件で72時間行った。細胞数の計測は血球計算板 (Elma社製ヘモサイトメーター、深さ0.1mm) を用いた顕微鏡下での計測と常法であるMTT (3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリウムブロマイド) 法による計測との2通りで行った。MTT法による測定結果と顕微鏡による細胞数の計測結果と一致したのでMTT法の結果から算出したIC50: μM を表3に示す。

【0038】

【表3】

表 3 3-ヒドロピコリン酸アミド誘導体および2-ヒドロキシニコチン酸アミド誘導体の細胞毒性試験結果 (IC50: μM)

化合物記号	細胞名	B16	3T3	P388	HL-60
3HPC4		100	>100	>100	>100
3HPC8		15	38	32	25
3HPC12		11	26	27	30
3HPC16		4.2	50	90	40
2HPC4		>100	>100	>100	>100
2HPC8		>100	>100	>100	>100
2HPC12		85	>100	55	35
2HPC16		42	>100	50	>100

【0039】

【発明の効果】本発明の化合物、3-ヒドロキシピコリン酸アミド誘導体および2-ヒドロキシニコチン酸アミド誘導体が優れた抗真菌活性を有し、非常に低い毒性を示すことから、抗真菌剤の原料として有用である。

ド誘導体が優れた抗真菌活性を有し、非常に低い毒性を示すことから、抗真菌剤の原料として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 飯沼 勝春

神奈川県小田原市栢山788 明治製菓株式会社薬品技術研究所内